

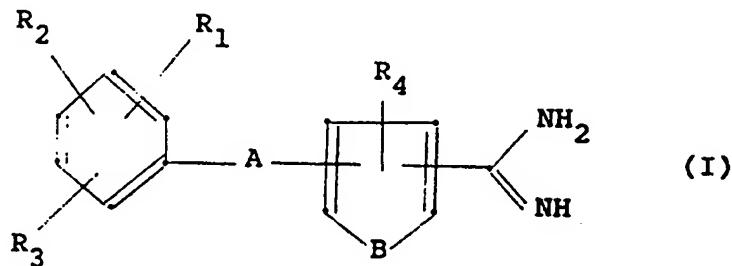


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|----|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07C 257/18, A61K 31/155 C07D 311/22, 213/78 A61K 31/35, 31/44 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/16036 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. August 1993 (19.08.93) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00070 | | (74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM KG; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 14. Januar 1993 (14.01.93) | | |
| (30) Prioritätsdaten: P 42 03 201.6 5. Februar 1992 (05.02.92) DE P 42 24 289.4 23. Juli 1992 (23.07.92) DE P 42 44 241.9 24. Dezember 1992 (24.12.92) DE | | (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). |
| (71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). | | Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> |
| (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE). | | |
| (72) Erfinder; und | | |
| (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : ANDERSKEWITZ, Ralf [DE/DE]; Stromberger Str. 36 c, D-6530 Bingerbrück (DE). SCHROMM, Kurt [DE/DE]; In der Dörrwiese 35, D-6507 Ingelheim (DE). RENTH, Ernst-Otto [DE/DE]; Frankenstraße 11, D-6507 Ingelheim (DE). HIMMELSBACH, Frank [DE/DE]; Ahornweg 16, D-7951 Mittelbiberach (DE). BIRKE, Franz [DE/DE]; Albrecht-Dürer-Str. 23, D-6507 Ingelheim (DE). FÜGNER, Armin [DE/DE]; Im Hippel 31, D-6535 Gau-Algesheim (DE). | | |

(54) Title: NOVEL AMIDINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDIAMENTS WITH LTB₄ ANTAGONISTIC EFFECT

(54) Bezeichnung: NEUE AMIDINDERivate, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL MIT LTB₄-ANTAGONISCHER WIRKUNG



(57) Abstract

Compounds of formula (I), which are defined in more detail in the description, can be prepared by conventional methods and are used for therapeutic purposes in the usual galenical preparations.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I), die in der Beschreibung näher erläutert ist, können nach konventionellen Methoden hergestellt und in üblichen galenischen Zubereitungen therapeutisch verwendet werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

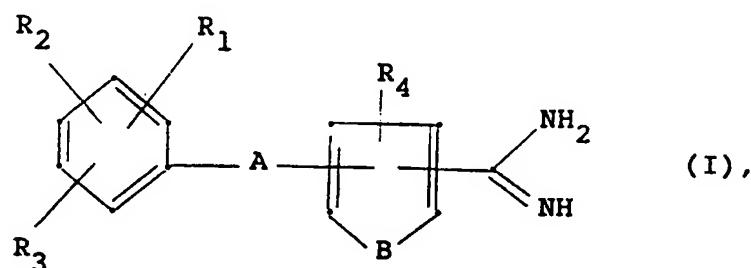
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich | FR | Frankreich | MR | Mauritanien |
| AU | Australien | GA | Gabon | MW | Malawi |
| BB | Barbados | GB | Vereinigtes Königreich | NL | Niederlande |
| BE | Belgien | GN | Guinea | NO | Norwegen |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | NZ | Neuseeland |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | PL | Polen |
| BJ | Benin | IE | Irland | PT | Portugal |
| BR | Brasilien | IT | Italien | RO | Rumänien |
| CA | Kanada | JP | Japan | RU | Russische Föderation |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SD | Sudan |
| CG | Kongo | KR | Republik Korea | SE | Schweden |
| CH | Schweiz | KZ | Kasachstan | SK | Slowakischen Republik |
| CI | Côte d'Ivoire | LJ | Liechtenstein | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LK | Sri Lanka | SU | Soviet Union |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TD | Tschad |
| CZ | Tschechischen Republik | MC | Mongo | TG | Togo |
| DE | Deutschland | MG | Madagaskar | UA | Ukraine |
| DK | Dänemark | ML | Mali | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| ES | Spanien | MN | Mongolei | VN | Vietnam |
| FI | Finnland | | | | |

NEUE AMIDINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL
MIT LTB₄-ANTAGONISCHER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft neue Amidinderivate, ihre Herstellung nach konventionellen Methoden und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Die neuen Amidinderivate entsprechen der Formel

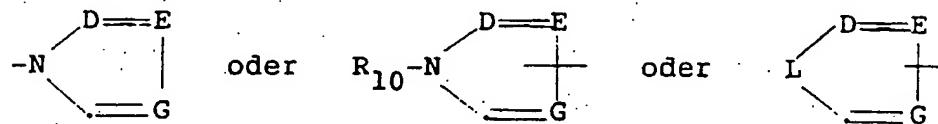


in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, für CF₃, Halogen, R₅, OR₆, COR₆, SR₆, SOR₆, SO₂R₆, SO₂NR₅R₇, C(OH)R₅R₇ oder gemeinsam auch für die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen -CR₈=CR₉-CH=CH-, -CH=CR₈-CR₉=CH-, -CR₈=CH-CR₉=CH-, -O-CHR₁₀-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -(CH₂)₃₋₄-, -NH-CO-O-, -NH-CO-CH₂-O-, -CO-CH₂-O- oder -CO-CH₂CH₂-O- stehen, wobei diese Gruppen ihrerseits auch durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein können,

R₃ für Halogen, OH, CF₃, R₅, OR₆, COR₆, CONR₅R₇, CH₂OH, CH₂-O-(C₁-C₄-Alkyl), SR₆, SOR₆, SO₂R₆, SO₂NR₅R₇, NH-CO-(C₁-C₄-Alkyl), NH-SO₂-(C₁-C₄-Alkyl), NR₅R₇ oder

$C(OH)R_5R_7$ steht (wobei, falls R_3 gleich R_5 ist, R_5 nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten R_1 und R_2 nicht H bedeutet), für einen heterocyclischen Fünfring mit 1 bis 3 Heteroatomen und der Formel



(worin D, E und G, die gleich oder verschieden sein können, CH, N, C-(C_1-C_4 -Alkyl) oder C-Phenyl bedeuten und L O oder S ist),

R_4 für Halogen, NH_2 , $NH-(C_1-C_4$ -Alkyl), $N(C_1-C_4$ -Alkyl) $_2$, OH, C_1-C_4 -Alkoxy,

R_5 für H, C_1-C_{12} -Alkyl, Phenyl, gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_2-C_5 -Acyl substituiertes Phenyl oder Phenyl-(C_1-C_4 -Alkyl),

R_6 für C_1-C_{12} -Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_2-H_5 -Acyl substituiertes Phenyl,

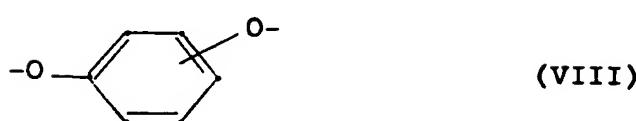
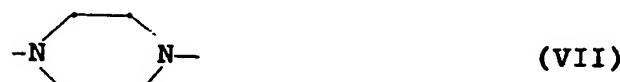
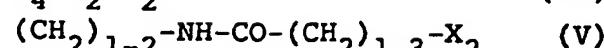
R_7 für H oder C_1-C_{12} -Alkyl,

R_8 , R_9 (die gleich oder verschieden sein können) für H, OH, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy oder C_2-C_5 -Acyl,

R_{10} für H oder C_1-C_4 -Alkyl,

R_{11} , R_{12} , die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, Halogen, CF_3 , C_1-C_4 -Alkyl oder C_1-C_4 -Alkoxy,

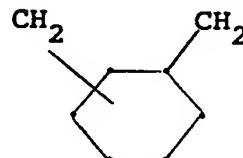
A für eine der Gruppen



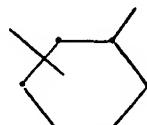
B für CH=CH, CH=N, S oder



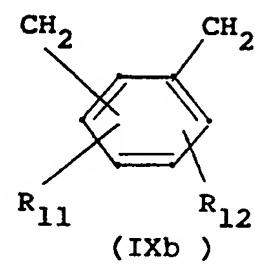
A_1 für C_2-C_4 -Alkylen, cis- oder
 $trans-CH_2-CH=CH-CH_2$, $CH_2-C\equiv C-CH_2$ oder



(IX)



(IXa)



(IXb)

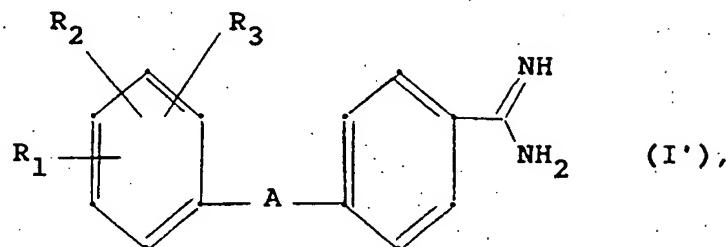
 A_2 für C_1-C_5 -Alkylen, X_1 für O, NH, S, SO, SO_2 , CO, CH_2 oder $-N$  X_2 für O, NH, S oder $-O$ 

X_3 für NH-CO, CO-NH, SO_2 -NH oder $-\text{N}(\text{---})\text{N}-$,

X_4 für NH-CO, CO-NH, NH- SO_2 , SO_2 -NH oder NH-CO-NH steht,

und können (wenn sie eine oder mehrere chirale Zentren enthalten) als Racemate, in enantiomerenreiner bzw. angereicherter Form, gegebenenfalls als Diastereomerpaare sowie (bei Vorhandensein einer Doppelbindung) in cis- oder trans-Form und jeweils als freie Basen oder als Salze, vorzugsweise mit physiologisch verträglichen Säuren, vorliegen.

Bevorzugt sind (im Rahmen der obigen Definitionen) Verbindungen der Formel

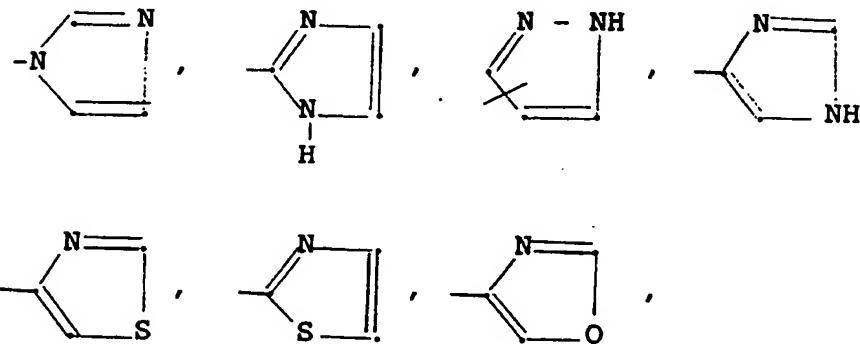


in der

R_1 , R_2 , die gleich oder verschieden sein können, R_7 , OR_7 , COR_6 Halogen oder gemeinsam auch die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen $-\text{CR}_8=\text{R}_9-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CR}_8-\text{CR}_9=\text{CH}-$, $-\text{O-CHR}_{10}-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CO-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ bedeuten,

R_3 für Halogen, CF_3 , R_7 , OR_7 ,

$\text{CO-(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$,
 $\text{NHSO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl)}$ oder $\text{N(R}_{10}\text{)}_2$ steht
(wobei R_7 nur dann H sein kann, wenn mindestens
einer der Substituenten R_1 und R_2 nicht H
bedeutet) oder für einen heterocyclischen Fünfring
wie

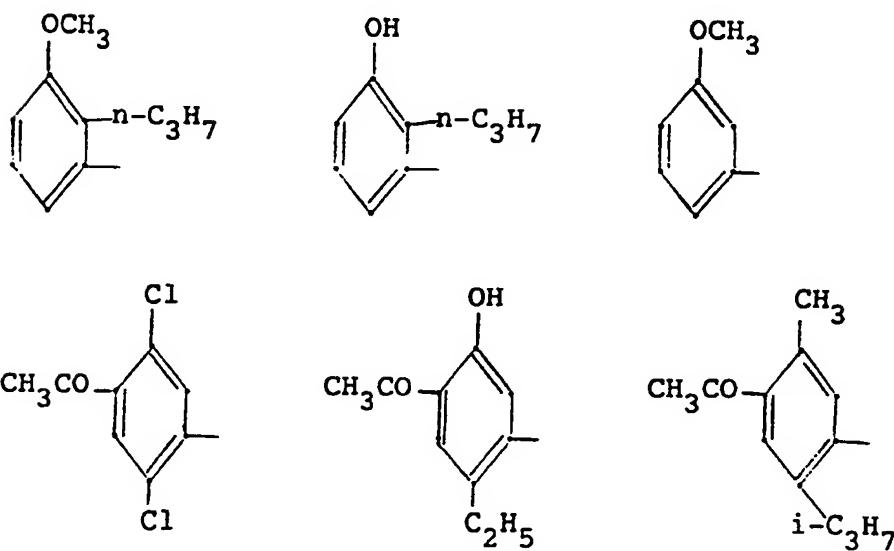


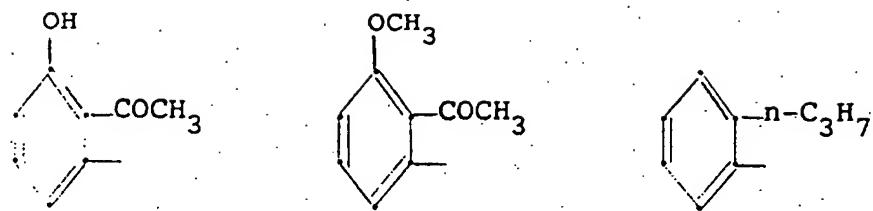
R_6 und R_7 die obige Bedeutung haben,

und

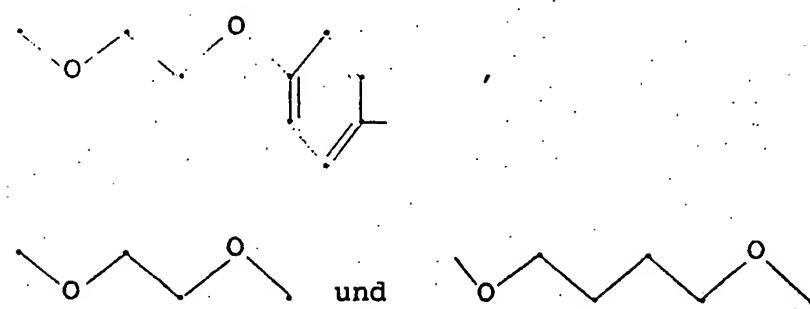
A für die Gruppe II steht.

Als Gruppe der Formel II seien besonders hervorgehoben:

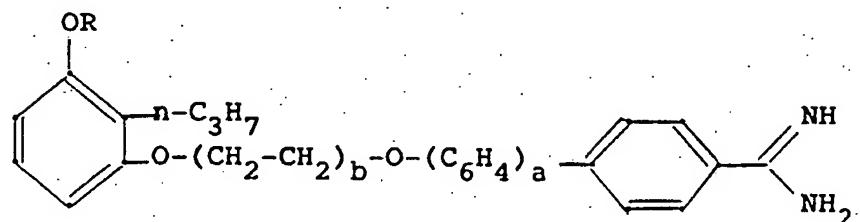




Unter den Bedeutungen von A seien hervorgehoben:



Weiterhin sind hervorzuheben die Verbindungen der Formel



worin

a = 0 oder 1,

b = 1 oder 2,

R = C1-C4-Alkyl, im Falle a = 0 oder 1/b = 1

und im Falle a = 1/b = 2 außerdem Wasserstoff bedeutet und

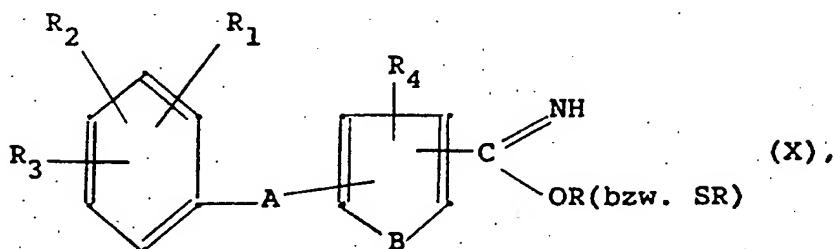
R vorzugsweise CH_3 , C_2H_5 oder auch H ist und für $a = 1$, b bevorzugt 1 bedeutet.

In den obigen Definitionen bedeutet "Halogen" F, Cl, Br oder J, vorzugsweise F, Cl. Soweit die aufgeführten Gruppen Alkylketten sind oder solche enthalten, können diese geradkettig oder verzweigt sein. Die Alkylketten in R_5 , R_6 und R_7 enthalten bevorzugt bis zu 6 C-Atome, vor allem 1 bis 4 C-Atome. Insbesondere als Bestandteil von COR_6 kann R_6 in der Bedeutung "Alkyl" auch ein- oder mehrfach fluosubstituiert sein. Als Substituenten von Ringsystemen sind als Alkyle Methyl, Ethyl und die Propyle hervorzuheben. Ein bevorzugter Acylrest ist COCH_3 , bevorzugter Alkoxyrest ist CH_3O . Die Brücke A enthält bevorzugt 4 bis 6 Glieder. Die Gruppe ist so zwischen den beiden Ringsystemen in Formel I und in entsprechenden Formeln angeordnet, wie es der Schreibung der Formeln II bis VI entspricht, während die für R_1 und R_2 gemeinsam geltenden Gruppen nicht richtungsorientiert aufgeführt sind. Bedeutet R_1 und R_2 gemeinsam eine zweibindige Gruppe, so steht R_3 vorzugsweise für H oder $\text{C}_2\text{-C}_5\text{-Acyl}$, etwa Acetyl. Die Gruppen R_1 , R_2 und R_3 sollen nicht alle gleichzeitig für CF_3 , COR_6 , SR_6 , SOR_6 , SO_2R_6 , $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_7$ oder $\text{C}(\text{OH})\text{R}_5\text{R}_7$ stehen, vielmehr sind diese Gruppen sowie OR_5 in der Bedeutung Phenoxy bzw. substituiertes Phenoxy bevorzugt nur einmal oder eventuell auch zweimal vorhanden, wobei als weitere Substituenten vor allem Alkyl, Acyl, Halogen hinzutreten können. Die Bindungen bzw. CH_2 -Gruppen in IX/IXa/IXb befinden sich im allgemeinen in α -Stellung zueinander. Typische Gruppen für A sind z.B. $\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{O}$, wobei auch eines der O-Atome durch S,

NH oder CO ersetzt sein kann, ferner Gruppen wie $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CO}$, $\text{CO-NH-CH}_2\text{-CH}_2$ oder $\text{NH-CO-CH}_2\text{-CH}_2$. Die Amidinogruppe befindet sich meist in para-Stellung zu dem C-Atom, mit dem A verknüpft ist.

Die neuen Verbindungen werden nach konventionellen Methoden hergestellt.

1. Umsetzung von Imidoestern der Formel



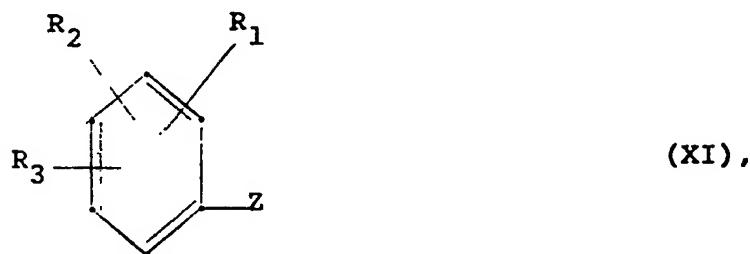
in der R_1 bis R_4 , A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen $C_1\text{-}C_6$ -Alkylrest oder für Benzyl steht (jedoch kann der Fachmann gewünschtenfalls auch Derivate anderer Alkohole einsetzen), und Ammoniak. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen etwa 0°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und etwa 100°C bzw. der Siedetemperatur, soweit diese niedriger ist. Geeignete Lösungsmittel sind polare Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Propanole.

Bei hinreichend säurestabilen Ausgangsstoffen kann die Umsetzung statt über die Imidoester auch über die entsprechenden Säureimidchloride erfolgen.

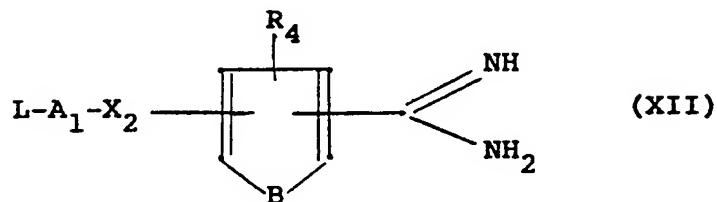
2. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen A eine über O oder S mit mindestens einem der Ringsysteme verknüpft ist:

Umsetzung

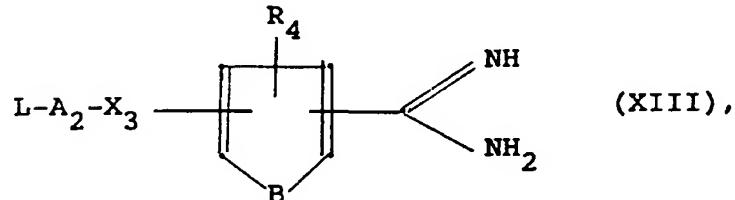
(a) eines Phenols oder Thiophenols der Formel



worin Z OH oder SH darstellt und R₁, R₂ und R₃ die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

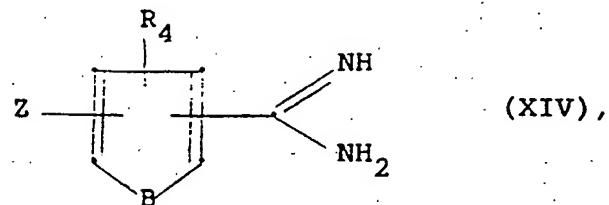


bzw.

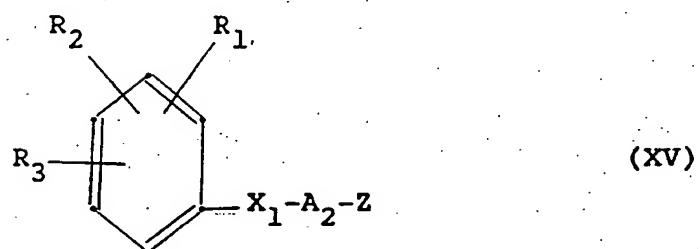


worin A₁, A₂, B, R₄, X₂ und X₃ die obige Bedeutung haben und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.

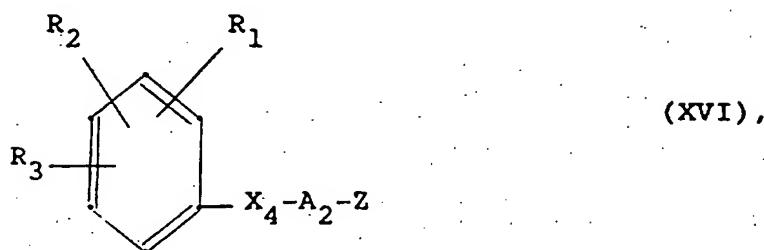
(b) eines Phenols oder Thiophenols der Formel



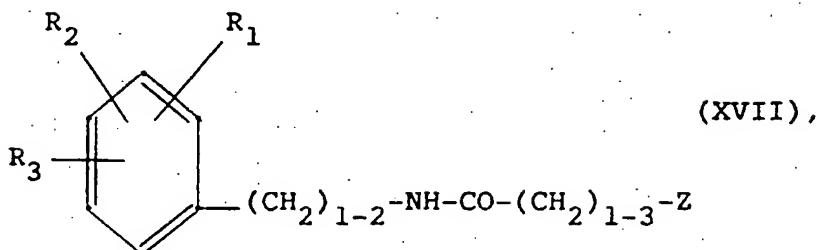
worin B, R_4 und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



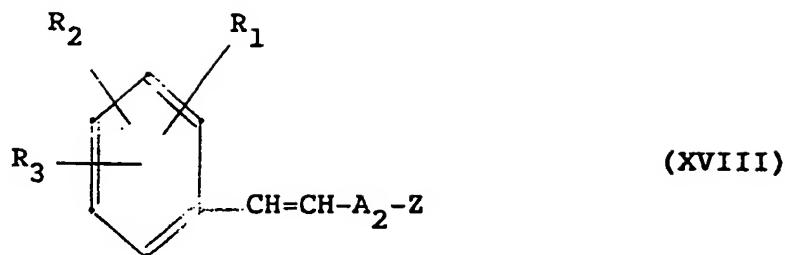
bzw.



bzw.



bzw.

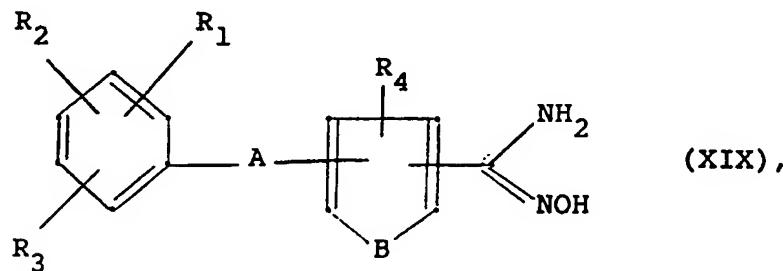


worin A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 und Z die obige Bedeutung haben.

Die Umsetzung erfolgt in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril oder Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol unter Zusatz einer Base (Metallcarbonate, Metallhydroxide, Metallhydride) bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 140°C bzw. der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs.

Die Phenole oder Thiophenole können auch in Form von Salzen, etwa der Alkalalisalze, eingesetzt werden. Als nucleofuge Abgangsgruppe eignen sich z.B. Halogene, etwa Br, Cl.

3. Reduktion eines Amidoxims der Formel



worin A, B und R₁ bis R₄ die obige Bedeutung haben.

Für die Stufe der Reduktion von XIX eignet sich die katalytische Hydrierung, insbesondere mit Raney-Nickel in einem niederen Alkohol, z.B. Methanol.

Zweckmäßig wird das Amidoxim der Formel XIX unter Zugabe der berechneten Menge derjenigen Säure, deren Salz als Endprodukt gewünscht wird, in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur unter leichtem Druck, z.B. bei 5 bar, bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert.

Die Ausgangsstoffe können nach üblichen Methoden aus bekannten Verbindungen erhalten werden.

So können die Ausgangsstoffe für Verfahren 1 aus den entsprechenden Nitrilen durch Umsetzung mit HCl über die Stufe der Imidchloride bzw. direkt durch Umsetzung mit z.B. C₁-C₆-Alkoholen bzw. Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie HCl erhalten werden. Auch die Umsetzung der Nitrile mit H₂S in Lösungsmitteln wie Pyridin oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließende Alkylierung bzw. Benzylierung führen zu Verbindungen der Formel X. Ausgehend von Carbonsäureamiden, die im übrigen den Verbindungen der Formel X entsprechen, gelangt man auch durch Umsetzung mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxoniumtetrafluoroborat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur zu Verbindungen der Formel X.

Für die Herstellung der Ausgangsstoffe XIX können auch

Umsetzungen entsprechender Amidoxime anstelle von Amidinen analog Verfahren 1 oder 2 dienen; durch analoge oder Umsetzung entsprechender Nitrile, aus denen abschließend durch Addition von Hydroxylamin die Ausgangsstoffe XIX entstehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind therapeutisch verwendbar, insbesondere aufgrund ihrer LTB₄-antagonistischen Wirkung. Sie eignen sich daher für die Anwendung vor allem bei solchen Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, beispielsweise, Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis, ferner zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie. Die neuen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, z. B. mit Antiallergika, Sekretolytika, B₂-Adrenergika, inhalativ anwendbaren Steroiden, Antihistaminika und/oder PAF-Antagonisten. Die Verabreichung kann topisch, oral, transdermal, nasal, parenteral oder inhalativ erfolgen.

Die therapeutische oder prophylaktische Dosis ist – außer von der Wirkungsstärke der einzelnen Verbindungen und dem Körpergewicht des Patienten – abhängig von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes. Bei oraler Anwendung liegt die Dosis zwischen 10 und 250 mg, vorzugsweise zwischen 20 und 200 mg. Bei inhalativer Anwendung werden dem Patienten zwischen etwa 2 und 20 mg Wirkstoff zugeführt. Die neuen Verbindungen können in üblichen Zubereitungen verabreicht werden, etwa als Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien.

Die nachstehenden Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen.

Formulierungsbeispiele1. Tabletten

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Wirkstoff gemäß der Erfindung | 20 Gew.-Teile |
| Stearinsäure | 6 Gew.-Teile |
| Traubenzucker | 474 Gew.-Teile |

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

Zusammensetzung:

| | |
|-------------------------------|-----------------|
| Wirkstoff gemäß der Erfindung | 100 Gew.-Teile |
| Laktose, gepulvert | 45 Gew.-Teile |
| Kakao-Butter | 1555 Gew.-Teile |

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

3. Inhalationspulver

Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapseln abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 3 345 722, inhaled.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden u.a. auf ihre Wirkung in den nachstehenden Testen untersucht.

a) U937 - Rezeptorverbindungstest/LTB₄

Die Bindung von ³H-LTB₄ (3nM) auf vitalen U937-Zellen (differenzierte, humane monozytäre Zelllinie mit natürlich exprimierten LTB₄-Rezeptoren) wird durch steigende Konzentration der Testsubstanz dosisabhängig inhibiert (Inkubation 2h bei 0°C). Nach Abtrennung des ungebundenen ³H-LTB₄ durch Membranfiltration wird die Radioaktivität des gebundenen LTB₄-Rezeptor/³H-LTB₄-Komplexes durch Szintillationsmessung quantifiziert. Die Bestimmung der Affinität (Inhibitionskonstante K_i) erfolgte durch iterative Anpassung einer Verdrängungskurve an die Meßwerte (Programm: "gekoppelte Massengleichgewichte" auf Wang-Computer).

b) Aggregation von neutrophilen Granulozyten des Meerschweinchens

Indiziert durch LTB₄ in vitro (Zunahme der Lichttransmission im Aggregometer, aufgezeichnet in mm; je Experiment Doppelbestimmung): Hemmung 2 min nach Inkubation mit Prüfsubstanz in Polydiol/DMSO.

c) Leukotrien-B₄-indizierte Neutrophilen-Akkumulation am Mäuseohr

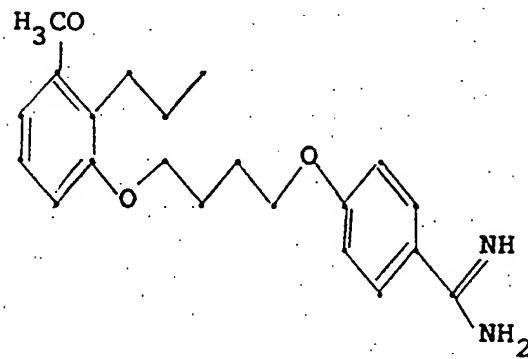
Bewertung des neutrophilen Einstroms durch fotometrische Messung (mOD/min) der

Myeloperoxidaseaktivität (Bradley et al.: J. Invest. Dermatol. 78, 206, 1982) in der Ohrhaut. Zunahme 6h nach topischer Behandlung des linken Ohres mit LTB_4 (beidseitig je 250 ng) gegenüber dem rechten Ohr (2 x 5 μ l Aceton als Lösungsmittel).

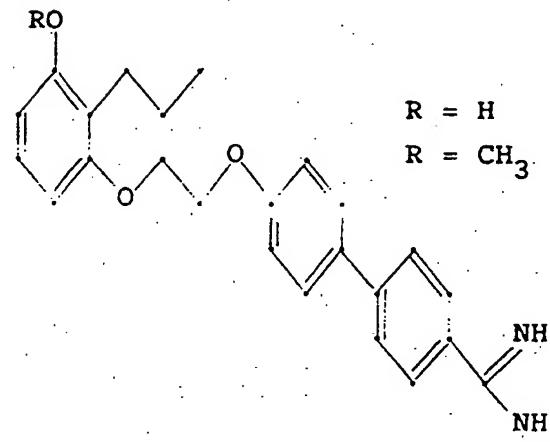
Substanzgabe per os in 1 %iger Tylose 300, 30 min vor LTB_4 -Reiz.

(4) Ergebnisse

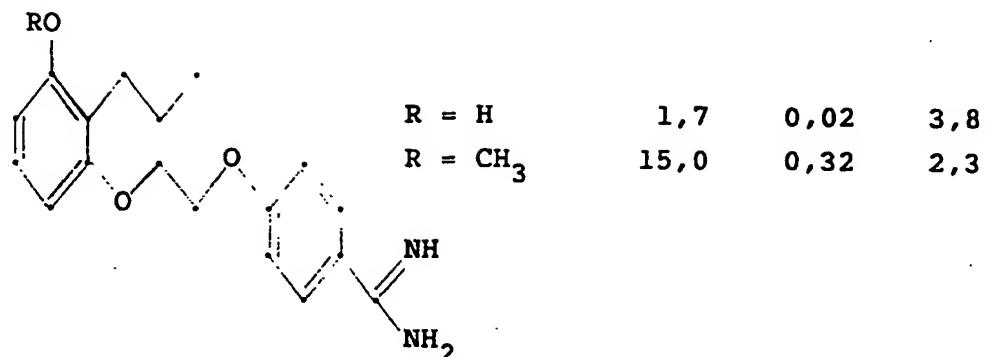
a)* b)** c)***



12,0 1,9 0,8



3,8 0,06 1,2
6,3 0,31 0,9



* Rezeptorbindung U937-8 K_i [nM] (1)

** LTB₄-ind. Neutroph. Aggr. EC₅₀ [μM] (2)

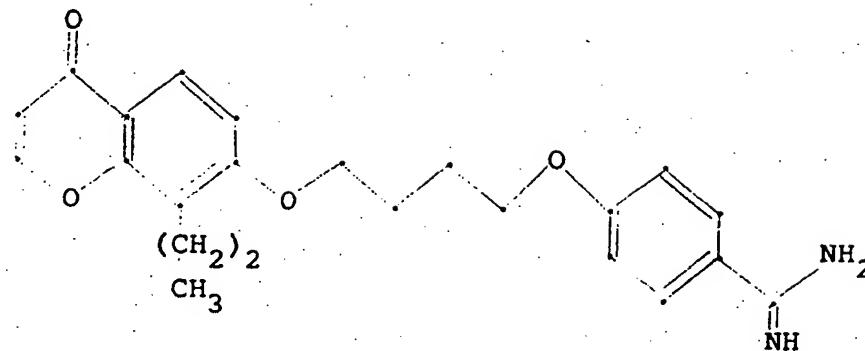
*** LTB₄-ind. Neutroph. Akkum. p.o. ED₅₀ [mg/kg]

Die ³H-LTB₄-Rezeptorbindung an Meerschweinchen-Milzzellen in Gegenwart von 10 % Blutplasma lieferte K_i -Werte von z.T. weit unter 1 μM , insbesondere zwischen 0,2 und 0,02. Die Hemmung der LTB₄-induzierten Neutrophilen-Aggregation ergab EC₅₀-Werte zwischen etwa 0,5 und 0,05 μM .

Hervorzuheben sind die Verbindungen nach Beispiel 1 und 5 sowie Nr. 10, 11, 13, 19, 20, 22, 23 aus Tabelle I, Nr. 1 aus Tabelle II, Nr. 2 aus Tabelle III.

Die nachstehenden Beispiele verdeutlichen die Herstellmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Verfahren 1:

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 2,0 g 7-[4-(4-Cyano-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on in 50 ml Chloroform und 1,5 ml Ethanol gibt man 5 ml einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether (17 %). Man lässt das Gemisch 14 Tage bei Raumtemperatur stehen und fällt das Produkt mit Diethylether.

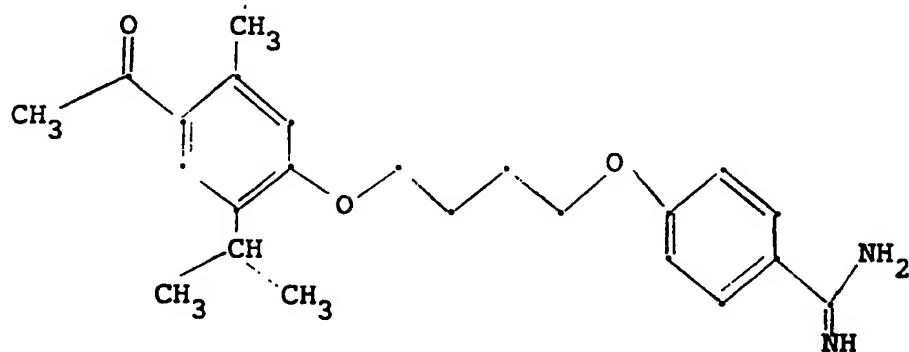
Man erhält 1,15 g 7-[4-(4-Imidacarboxyethyl-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid. Der Imidoester wird mit 50 ml ethanolischer Ammoniaklösung (5 M) versetzt und 3 Stunden bei 70°C erwärmt. Man dampft das Gemisch ein und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 7:3, Kieselgel). Nach Umkristallisieren aus Dichlormethan/Diethylether erhält man 0,6 g 7-[4-(4-Amidino-phenoxy)-E-but(2)-enyloxy]-8-propyl-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid (Fp. 144 - 148°C).

Beispiel 2

In eine Lösung von 2,5 g 4-[4-(2-propyl-3-methoxy-phenoxy)-butyloxyl-benzonitril, hergestellt aus 2-Propyl-3-methoxy-phenol und 4-Brombutyloxybenzonitril, in 40 ml Ethanol leitet man bei -20°C unter Rühren 1 Stunde Chlorwasserstoff ein und lässt das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen.

Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 50 ml Ethanol auf. Dazu tropft man ein Gemisch aus 14 ml ethanolischer Ammoniaklösung und 50 ml Ethanol und lässt das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel dampft man ab und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 8:2; Kieselgel 60).

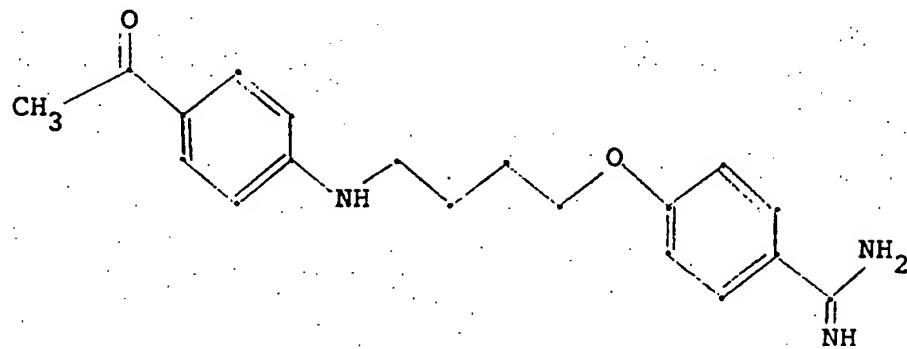
Man erhält 1,8 g 4-[4-(2-propyl-3-methoxy-phenoxy)-butyloxy]-benzamidin-hydrochlorid-hemihydrat. (Fp. 117-121°C).

Beispiel 3

In eine Lösung von 32,0 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzonitril in 350 ml

Ethanol leitet man bei -20°C Chlorwasserstoff ein und röhrt 48 Stunden nach. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 41,0 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzimidodoethylester-hydrochlorid (Fp. 100 - 102°C Zers.). 15,0 g des Imidoesters werden bei Raumtemperatur in mehreren Portionen zu 33 ml ethanolischer Ammoniaklösung (5 M) und 100 ml Ethanol gegeben. Man lässt das Gemisch 36 Stunden bei Raumtemperatur röhren, dampft das Gemisch ein und verröhrt den Rückstand mit 50 ml Wasser. Man saugt den Rückstand ab, kristallisiert aus 30 ml Ethanol um und wäscht mit Diethylether nach. Man erhält 11,5 g 4-[4-(4-Acetyl-2-isopropyl-5-methyl-phenoxy)-butyloxy]-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 182 - 183°C Zers.).

Beispiel 4

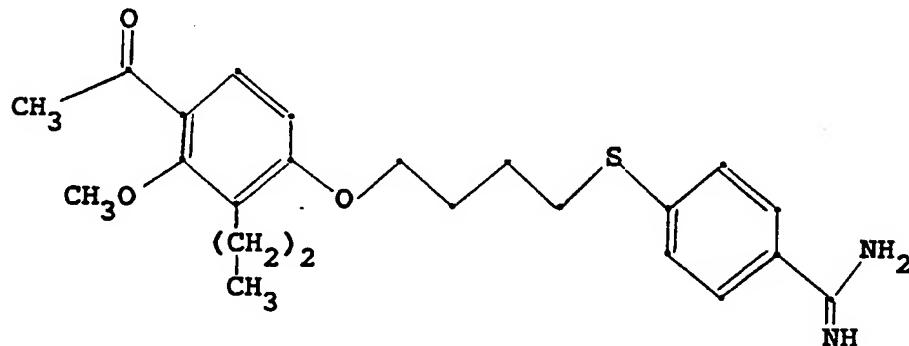


In eine Lösung von 3,0 g 4-[4-(4-Cyano-phenoxy)-butyl-amino]-acetophenon in 40 ml Ethanol leitet man bei -20°C unter Röhren 4 Stunden lang Chlorwasserstoff ein und lässt das Gemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und nimmt den Rückstand in 50 ml Ethanol auf. Dazu tropft man ein.

Gemisch aus 14 ml ethanolischer Ammoniaklösung und 50 ml Ethanol und läßt das Gemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel dampft man ab und chromatographiert den Rückstand (Chloroform/Methanol 7:3, Kieselgel 60). Man erhält 0,3 g 4-[4-(4-Amidino-phenoxy)butylamino]-acetophenon (Fp. 200 – 202°C).

Verfahren 2:

Beispiel 6



Man löst 8,2 g 4-Acetyl-3-methoxy-2-propyl-phenol in 80 ml Dimethylformamid und versetzt die Lösung portionsweise mit 1,1 g Natriumhydrid (als 80 proz. Dispersion in Weissöl). Man erwärmt das Gemisch 30 Minuten bei 80°C und versetzt mit einer Lösung von 5,75 g 4-(4-Brompropylthio)-benzamidin (hergestellt aus Dibrombutan und 4-Cyanobenzothiol über 4-(4-Brombutyl-thio)-benzonitril) in 40 ml Dimethylformamid. Nach 5 Stunden bei 80°C läßt man abkühlen, säuert mit etherischer Salzsäure an und destilliert die Lösungsmittel im Vakuum ab. Man nimmt den Rückstand in Ethanol auf und filtriert. Das Filtrat

wird eingeengt. Man wiederholt den Vorgang mit Chloroform und Acetonitril. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt. Nach dem Abdekantieren verbleiben 5,65 g eines gelbbraunen Öls. Das Produkt wird chromatographiert (Chloroform/Methanol 7:3, Kieselgel). Man erhält 2,4 g eines Öls, das aus Toluol kristallisiert wird. Man löst das Produkt in Acetonitril, säuert mit etherischer Salzsäure an. Die Kristalle werden abgesaugt, mit kaltem Acetonitril gewaschen, in Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 N Salzsäure nochmals kristallisiert. Man erhält 0,8 g 4-[4-4-Acetyl-3-methoxy-2-propylphenoxy]-butylthio]-benzamidin-hydrochlorid (Fp. 120 - 122°C).

Verfahren 3:

Beispiel 7

a) 4-[4-(4-Acetylphenoxy-butoxy]-benzamidoxim

In 300 ml Dimethylformamid werden 45,6 g (0,3 mol) 4-Hydroxybenzamidoxim und 81,3 g (0,3 mol) 4-Brombutoxy-acetophenon gelöst. Nach Zugabe von 55,2 g (0,4 mol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird 2 Stunden auf 80°C erwärmt. Man saugt die anorganischen Salze ab, engt i.V. ein und kristallisiert aus Acetonitril um.
Ausbeute: 47,8 g
Fp.: 164,5 - 165,5°C.

b) 3-[4-(4-Acetylphenoxy)butoxy]-benzamidin - Methansulfonat

47,8 g der nach a) synthetisierten Verbindung

werden in der 10fachen Menge Methanol unter Zugabe der berechneten Menge Methansulfonsäure gelöst.

Nach Zugabe von Raney-Nickel wird bei 5 bar bis zur beendeten Wasserstoffaufnahme hydriert. Man saugt ab, destilliert das Lösungsmittel i.V. ab und kristallisiert aus Ethanol um.

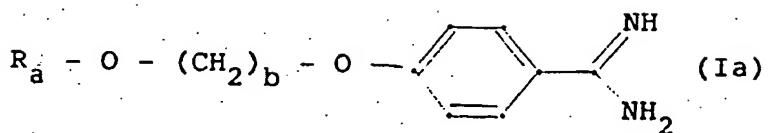
Ausbeute: 45,2 g

Fp.: 204 - 204,5°C.

Entsprechend den obigen Verfahren können die weiteren Verbindungen der Formel I erhalten werden. "Ac" bedeutet im folgenden $\text{CH}_3\text{CO}-$.

TABELLE I

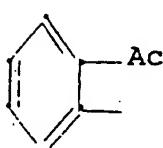
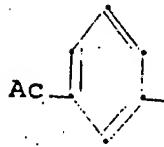
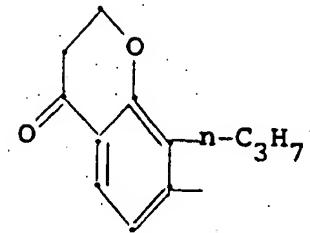
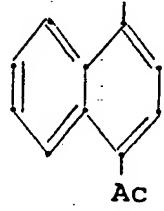
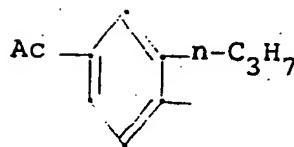
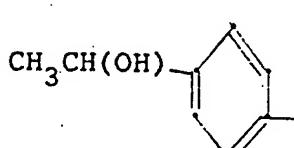
Verbindungen der Formel



| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|---|-------------------------|
| 1 | | 2 | 240 |
| 2 | | 2 | 209-10 |
| 3 | | 4 | |
| 4 | | 4 | 143 |

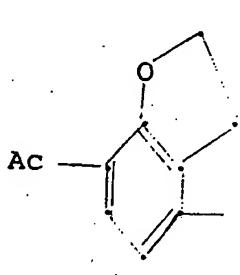
| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|---|-------------------------|
|-----|----------------|---|-------------------------|

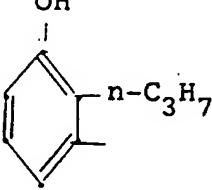
| | | | |
|----|--|---|--------|
| 5 | | 4 | 124 |
| 6 | | 4 | 190 |
| 7 | | 4 | 199-4 |
| 8 | | 4 | 189 |
| 9 | | 4 | 125-31 |
| 10 | | 4 | 148-50 |

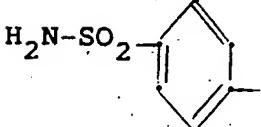
| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|---|---|-------------------------|
| 11 |  | 4 | 132-40 |
| 12 |  | 4 | 160-3 |
| 13 |  | 4 | 160-5 |
| 14 |  | 4 | 228-31 |
| 15 |  | 4 | 140-6 |
| 16 |  | 4 | |

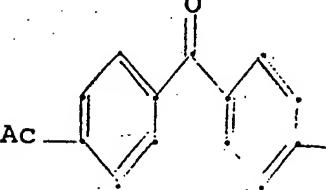
| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|---|-------------------------|
| 17 | | 4 | 170-2 |
| 18 | | 4 | 149-50 |
| 19 | | 4 | 167 (Zers.) |
| 20 | | 4 | 179 |
| 21 | | 4 | 168-70 (Zers.) |

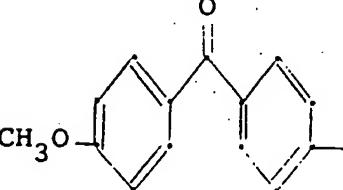
| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|---|-------------------------|
|-----|----------------|---|-------------------------|

22  4 187
(Zers.)

23  4 166-8

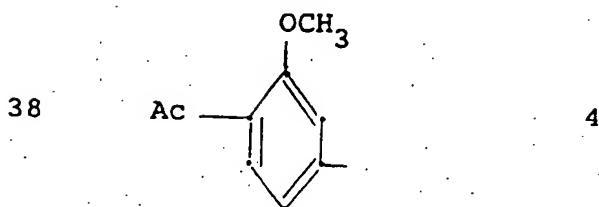
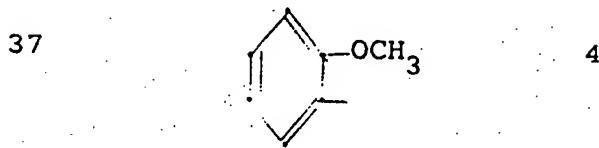
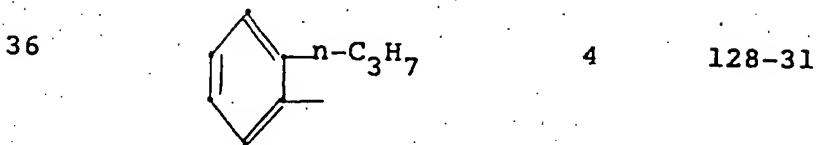
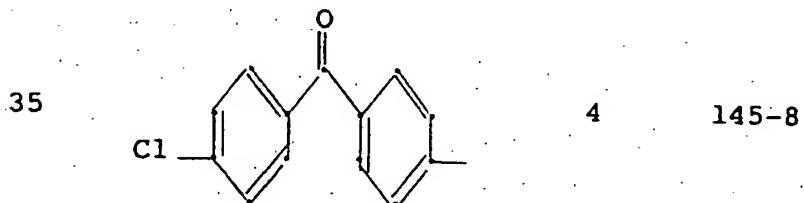
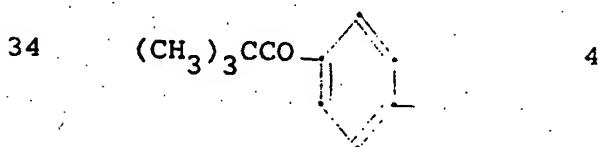
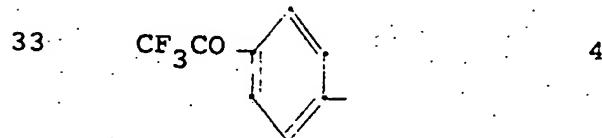
24  4

25  4

26  4

| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|---|-------------------------|
| 27 | | 4 | |
| 28 | | 4 | |
| 29 | | 4 | 174-5 |
| 30 | | 4 | 155-60 |
| 31 | | 4 | 194-60 |
| 32 | | 4 | 214-23 |

| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|---|-------------------------|
|-----|----------------|---|-------------------------|



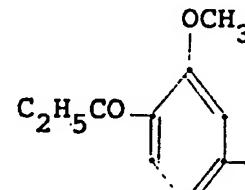
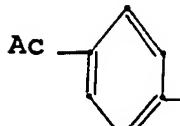
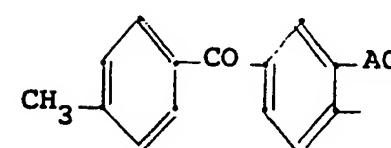
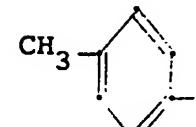
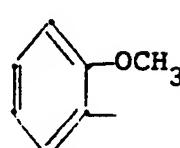
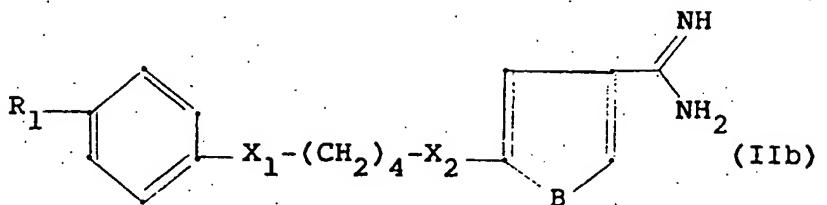
| Nr. | R _a | b | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|---|---|-------------------------|
| 39 |  | 4 | |
| 40 |  | 4 | 194 |
| 41 |  | 6 | 132 |
| 42 |  | 4 | |
| 43 |  | 4 | |
| 44 |  | 4 | |

TABELLE II

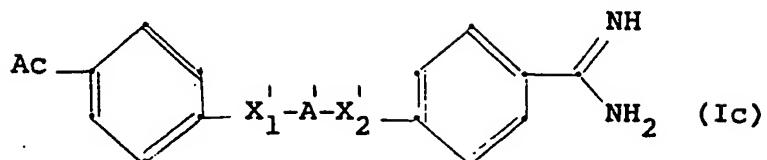
Verbindungen der Formel



| Nr. | B | R ₁ | X ₁ | X ₂ | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|-------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| 1 | CH=CH | Ac | O | S | |
| 2 | CH=CH | Ac | O | SO | |
| 3 | CH=CH | Ac | O | SO ₂ | 160-2 (Base) |
| 4 | CH=CH | Ac | S | S | |
| 5 | N=CH | Ac | O | S | 152-60 |
| 6 | CH=CH | Ac | O | NH | 200-2 |
| 7 | CH=CH | Ac | S | O | 196-7 |
| 8 | CH=CH | Ac | SO | O | |
| 9 | CH=CH | Ac | SO ₂ | O | 208 |

TABELLE III

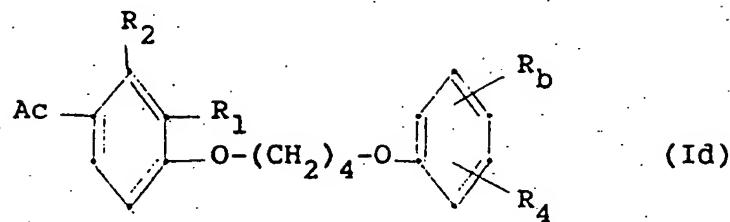
Verbindungen der Formel



| Nr. | A' | X'1 | X'2 | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|---|-----|-----|----------------------------|
| 1 | $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ | 0 | 0 | 215-8 |
| 2 | | 0 | 0 | 196-202 |
| 3 | $\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-\text{CH}_2$ | 0 | 0 | 205-9 |
| 4 | | 0 | 0 | 183 |

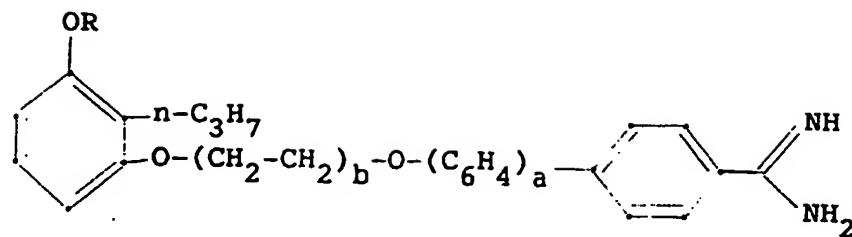
TABELLE IV

Verbindungen der Formel



| Nr. | R _b | R ₁ | R ₂ | R ₄ | Fp. [°C] (Hydrochlorid) |
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|
|-----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------------|

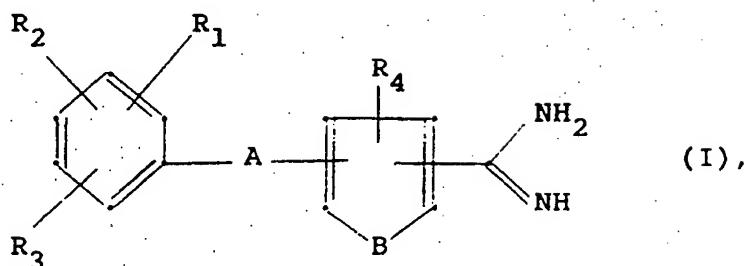
| | | | | | |
|---|--|--------|------|--------|-------|
| 1 | | H | H | H | |
| 2 | | H | H | H | 174-6 |
| 3 | | n-C3H7 | OCH3 | 2-OCH3 | 124-7 |



| Nr. | R | a | b | Fp. [°C] |
|-----|---------------------------------|---|---|-------------------------|
| 1 | H | 0 | 1 | 178-80 (Hydrochlorid) |
| 2 | H | 1 | 1 | 248-51 (Hydrochlorid) |
| 3 | H | 1 | 2 | |
| 4 | CH ₃ | 0 | 1 | 176-8 (Hydrochlorid) |
| 5 | CH ₃ | 1 | 1 | 236-40 (Methansulfonat) |
| 6 | C ₂ H ₅ | 0 | 1 | |
| 7 | C ₂ H ₅ | 0 | 2 | |
| 8 | n-C ₃ H ₇ | 0 | 2 | |
| 9 | n-C ₃ H ₇ | 1 | 1 | |
| 10 | i-C ₃ H ₇ | 1 | 1 | |
| 11 | n-C ₄ H ₉ | 0 | 1 | 144-7 (Hydrochlorid) |
| 12 | n-C ₄ H ₉ | 0 | 2 | |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel

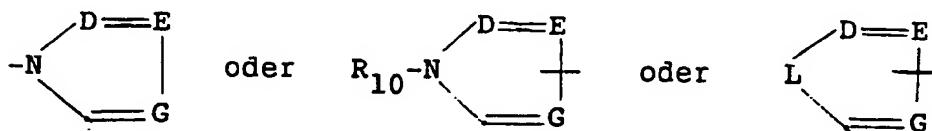


in der

R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, für CF_3 , Halogen, R_5 , OR_6 , COR_6 , SR_6 , SOR_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_5R_7$, $C(OH)R_5R_7$ oder gemeinsam auch für die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen $-CR_8=CR_9-CH=CH-$, $-CH=CR_8-CH_2=CH-$, $-CR_8=CH-CH_2=CR_9-$, $-O-CHR_{10}-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-(CH_2)_{3-4}-$, $-NH-CO-O-$, $-NH-CO-CH_2-O-$, $-CO-CH_2-O-$ oder $-CO-CH_2CH_2-O-$ stehen, wobei diese Gruppen ihrerseits auch durch C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein können,

R_3 für Halogen, OH, CF_3 , R_5 , OR_6 , COR_6 , $CONR_5R_7$, CH_2OH , $CH_2-O-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, SR_6 , SOR_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_5R_7$, $NH-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NH-SO_2-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, NR_5R_7 oder $C(OH)R_5R_7$ steht (wobei, falls R_3 gleich R_5 ist, R_5 nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten R_1 und R_2 nicht H

bedeutet), für einen heterocyclischen Fünfring mit 1 bis 3 Heteroatomen und der Formel



(worin D, E und G, die gleich oder verschieden sein können, CH, N, C-(C₁-C₄-Alkyl) oder C-Phenyl bedeuten und L O oder S ist),

R₄ für Halogen, NH₂, NH-(C₁-C₄-Alkyl), N(C₁-C₄-Alkyl)₂, OH, C₁-C₄-Alkoxy,

R₅ für H, C₁-C₁₂, Alkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₄-Alkyl) oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₂-C₅-Acyl substituiertes Phenyl,

R₆ für C₁-C₁₂-Alkyl, Phenyl oder gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₂-H₅-Acyl substituiertes Phenyl,

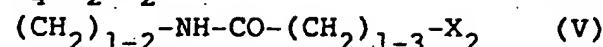
R₇ für H oder C₁-C₁₂-Alkyl,

R₈, R₉ (die gleich oder verschieden sein können) für H, OH, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy oder C₂-C₅-Acyl,

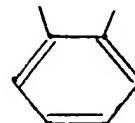
R₁₀ für H oder C₁-C₄-Alkyl,

R₁₁, R₁₂, die gleich oder verschieden sein können, für H, OH, Halogen, CF₃, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy,

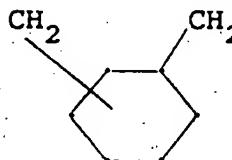
A für eine der Gruppen



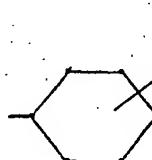
B für CH=CH, CH=N, S oder



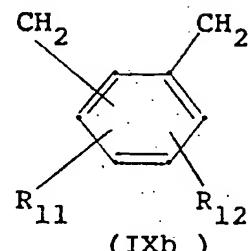
A₁ für C₂-C₄-Alkylen, cis- oder
trans-CH₂-CH=CH-CH₂, CH₂-C≡C-CH₂ oder



(IX)



(IXa)



(IXb)

A₂ für C₁-C₅-Alkylen,X₁ für O, NH, S, SO, SO₂, CO, CH₂ oder -N-

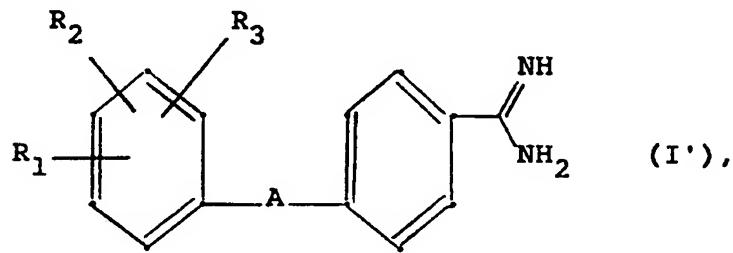
x_2 für O, NH, S oder $-O-$

x_3 für NH-CO, CO-NH, SO_2 -NH oder $-N$

x_4 für NH-CO, CO-NH, NH- SO_2 , SO_2 -NH oder NH-CO-NH steht,

als Racemate, in enantiomerenreiner bzw. angereicherter Form, gegebenenfalls als Diastereomerenpaare sowie in cis- oder trans-Form und jeweils als freie Basen oder als Salze, vorzugsweise mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verbindungen der Formel

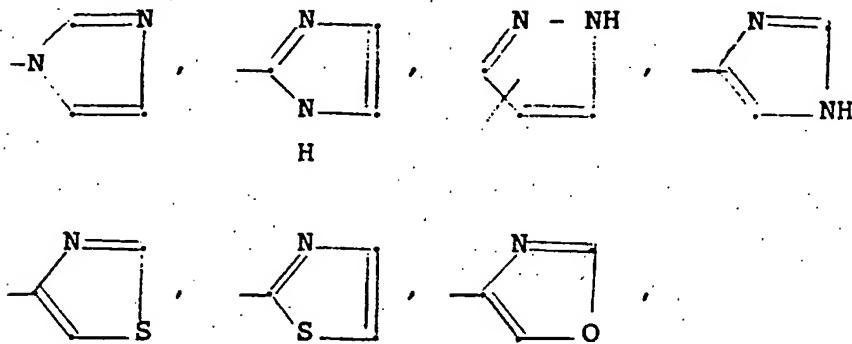


in der

R_1 , R_2 , die gleich oder verschieden sein können, R_7 , OR_7 , COR_6 , Halogen oder gemeinsam auch die mit benachbarten C-Atomen des Benzolrings verknüpften zweibindigen Gruppen $-CR_8=R_9-CH=CH-$, $-CH=CR_8-CR_9=CH-$, $-O-CHR_{10}-CH_2-$ oder $-CO-CH_2-CH_2-O-$ bedeuten,

R_3 für Halogen, CF_3 , R_7 , OR_7 , $CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $NH-CO-(C_1-C_4\text{-Alkyl})$,

NHSO₂-(C₁-C₄-Alkyl) oder N(R₁₀)₂ steht (wobei R₇ nur dann H sein kann, wenn mindestens einer der Substituenten R₁ und R₂ nicht H bedeutet) oder für einen heterocyclischen Fünfring wie



R₆ und R₇ die obige Bedeutung haben,

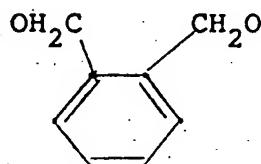
und

A für die Gruppe II steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, in denen R₁/R₂/R₃ die Bedeutungen C₂-C₅-Acyl/H/H; C₆H₅CO/H/H; C₁-C₄-Alkyl/OH/H; C₂-C₅-Acyl/C₁-C₄-Alkyl/H; C₂-C₅-Acyl/OH/C₁-C₄-Alkyl; OH/C₂-C₅-Acyl/C₁-C₄-Alkyl besitzen.

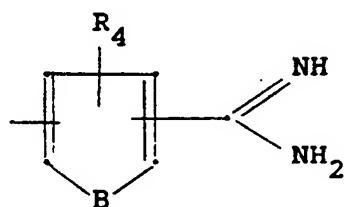
4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß A

für O-(CH₂)₂-O, O-(CH₂)₄-O oder

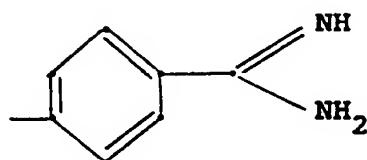


steht.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe II Acetylphenyl ist.
6. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Gruppe

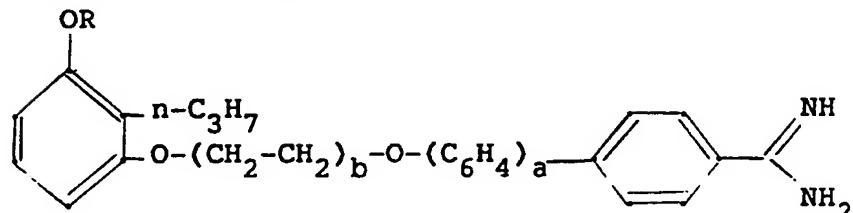


für



steht.

7. Verbindungen der Formel



worin

a 0 oder 1,

b 1 oder 2,

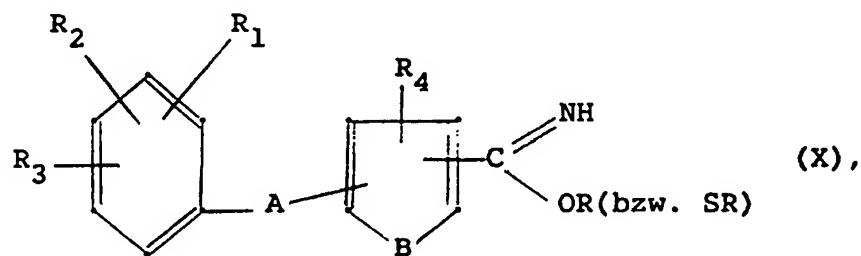
R C1-C4-Alkyl, im Falle a = 0 oder 1/b = 1
und im Falle a = 1/b = 2 außerdem
Wasserstoff,

als freie Basen oder als Säureadditionssalze.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, worin $a = 0$ oder $1/b = 1$ oder $a = 0/b = 2$ ist, als freie Basen oder als Säureadditionssalze.
9. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei $R = H$, CH_3 oder C_2H_5 , $a = 0$ oder 1 und $b = 1$ bedeutet, als freie Basen oder als Säureadditionssalze.
10. Verbindungen nach Anspruch 8, wobei $a = 0$, $b = 2$ und $R = CH_3$ bedeutet, als freie Basen oder als Säureadditionssalze.
11. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 10.
12. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 10 bei der Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis und zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie.
13. Verwendung einer wirksamen Dosis einer Verbindung nach Anspruch 1 - 10 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen LTB_4 -antagonistische Verbindungen eingesetzt werden können.
14. Verwendung einer wirksamen Dosis einer Verbindung nach Anspruch 1 bis 10 für die Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Asthma, Colitis ulcerosa, Psoriasis, sowie zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) einen Imidoester der Formel

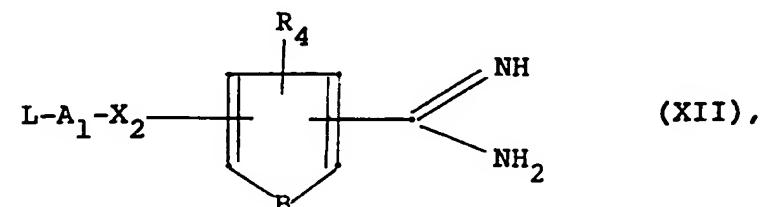


in der R_1 bis R_4 , A und B die obige Bedeutung haben und R bevorzugt für einen C_1 - C_6 -Alkylrest oder für Benzyl steht, mit Ammoniak umgesetzt oder daß man

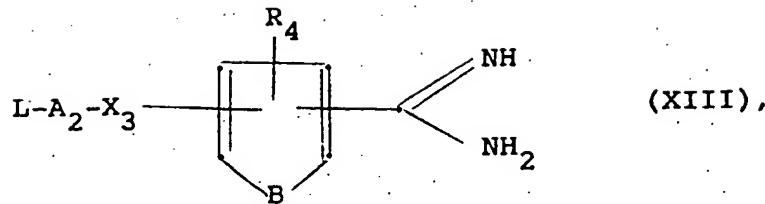
b1) ein Phenol oder Thiophenol der Formel



worin Z OH oder SH darstellt und R_1 , R_2 und R_3 die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

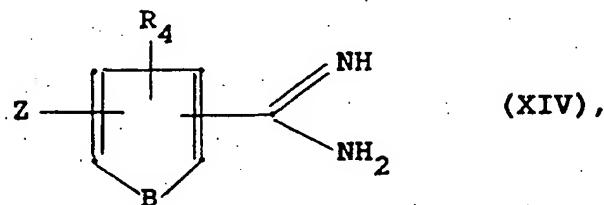


bzw.

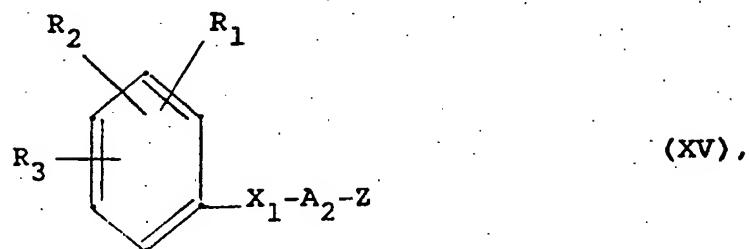


worin A_1 , A_2 , B , R_4 , X_2 und X_3 die obige Bedeutung haben und L für eine nucleofuge Abgangsgruppe steht, bzw.

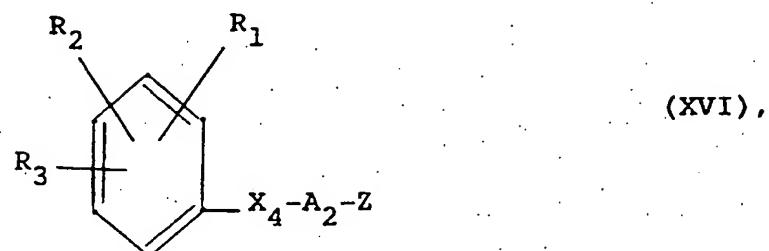
(b2) ein Phenol oder Thiophenol der Formel



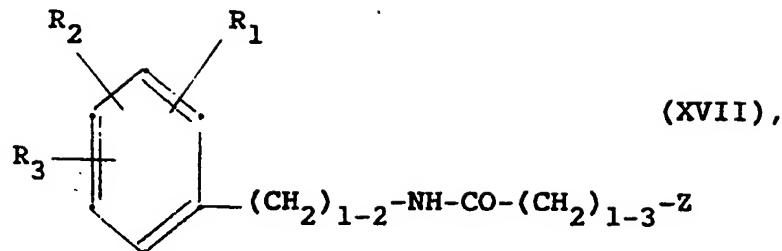
worin B , R_4 und Z die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel



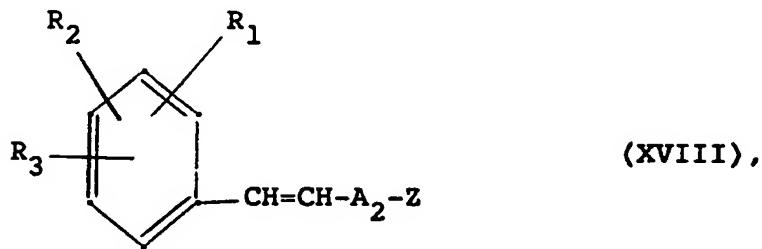
bzw.



bzw.



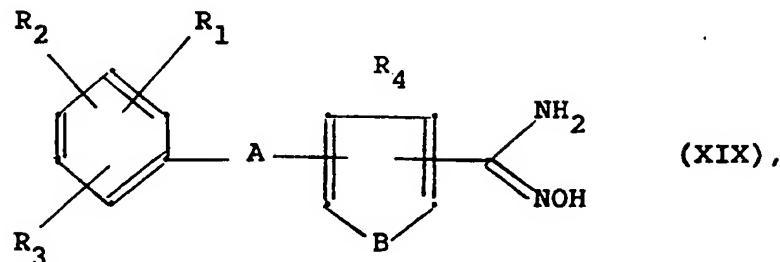
bzw.



worin A_1 , A_2 , R_1 , R_2 , R_3 und Z die obige Bedeutung haben, umsetzt.

oder daß man

c) ein Amidoxim der Formel



worin A , B und R_1 bis R_4 die obige Bedeutung haben, zu dem entsprechenden Amidin reduziert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/00070

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.5 C07C257/18; A61K31/155; C07D311/22; C07D213/78; A61K31/35;
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC A61K31/44

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.5 C07C; A61K; C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P,X | EP,A,0 518 818 (CIBA-GEIGE AG) 16 December 1992 see claims | 1-15 |
| P,X | EP,A,0 518 819 (CIBA-GEIGY AG) 16 December 1992 see claims | 1-15 |
| A | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 12, 1969, WASHINGTON US pages 408 - 414 B.R.BAKER ET AL: 'IRREVERSIBLE ENZYME INHIBITORS. CLII. PROTEOLYTIC ENZYMES. X. INHIBITION OF GUINEA PIG COMPLEMENT BY SUBSTITUTED BENZAMIDINES' see page 408; example 25; tables II,III | 1-15 -/- |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"S" document member of the same patent family

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search

27 April 1993 (27.04.93)

Date of mailing of the international search report

13 May 1993 (13.05.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/00070

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 17, No. 11, 1974, WASHINGTON US pages 1160 - 1166 C. HANSCH ET AL. 'STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN IMMUNOCHEMISTRY.2. INHIBITION OF COMPLEMENT BY BENZAMIDES.' see page 1160; examples 25, 29, 85; table I | 1-14 |
| A | EP,A,0 366 066 (R.R. TIDWELL ET AL.) 2 May 1990 see claims | 1-15 |
| A | EP,A,0 292 977 (G.D.SEARLE & CO.) 30 November 1988 see claims | 1-15 |

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9300070
SA 69058

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 27/04/93

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|---|---|--|
| EP-A-0518818 | 16-12-92 | AU-A- | 1807292 | 17-12-92 |
| EP-A-0518819 | 16-12-92 | AU-A- | 1807392 | 17-12-92 |
| EP-A-0366066 | 02-05-90 | US-A- US-A- AU-B- AU-A- CA-A- CH-A- JP-A- | 4963589 4933347 626033 4366789 2001359 679857 2243666 | 16-10-90 12-06-90 23-07-92 03-05-90 25-04-90 30-04-92 27-09-90 |
| EP-A-0292977 | 30-11-88 | US-A- AU-B- AU-A- DE-A- JP-A- | 4889871 611153 1668188 3864582 1038045 | 26-12-89 06-06-91 01-12-88 10-10-91 08-02-89 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 93/00070

Internationales Aktenzeichen

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.Kl. 5 C07C257/18; A61K31/155; C07D311/22; C07D213/78
A61K31/35; A61K31/44

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff⁷

| Klassifikationssystem | Klassifikationssymbole |
|-----------------------|------------------------|
| Int.Kl. 5 | C07C ; A61K ; C07D |

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

| Art. ¹⁰ | Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹² | Betr. Anspruch Nr. ¹³ |
|--------------------|--|----------------------------------|
| P, X | EP, A, 0 518 818 (CIBA-GEIGE AG) 16. Dezember 1992 siehe Ansprüche --- | 1-15 |
| P, X | EP, A, 0 518 819 (CIBA-GEIGY AG) 16. Dezember 1992 siehe Ansprüche --- | 1-15 |
| A | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 12, 1969, WASHINGTON US Seiten 408 - 414 B.R.BAKER ET AL. 'IRREVERSIBLE ENZYME INHIBITORS. CLII. PROTEOLYTIC ENZYMES. X. INHIBITION OF GUINEA PIG COMPLEMENT BY SUBSTITUTED BENZAMIDINES' siehe Seite 408; Beispiel 25; Tabellen II, III --- | 1-15 -/- |

⁶ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- ¹⁰ "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- ¹⁰ "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- ¹⁰ "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)
- ¹⁰ "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- ¹⁰ "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- ¹⁰ "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- ¹⁰ "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- ¹⁰ "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann auffallend ist
- ¹⁰ "A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. APRIL 1993

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13. 05. 93

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevoilächtigten Bediensteten

SANCHEZ Y GARCIA J.

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

| Art o | Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-------|--|--------------------|
| A | JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Bd. 17, Nr. 11, 1974, WASHINGTON US Seiten 1160 - 1166 C. HANSCH ET AL. 'STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN IMMUNOCHEMISTRY.2. INHIBITION OF COMPLEMENT BY BENZAMIDES.' siehe Seite 1160; Beispiele 25,29,85; Tabelle I --- | 1-14 |
| A | EP,A,0 366 066 (R.R. TIDWELL ET AL.) 2. Mai 1990 siehe Ansprüche ---- | 1-15 |
| A | EP,A,0 292 977 (G.D.SEARLE & CO.) 30. November 1988 siehe Ansprüche ----- | 1-15 |

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9300070
SA 69058

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

27/04/93

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|---------|-------------------------------|
| EP-A-0518818 | 16-12-92 | AU-A- | 1807292 | 17-12-92 |
| EP-A-0518819 | 16-12-92 | AU-A- | 1807392 | 17-12-92 |
| EP-A-0366066 | 02-05-90 | US-A- | 4963589 | 16-10-90 |
| | | US-A- | 4933347 | 12-06-90 |
| | | AU-B- | 626033 | 23-07-92 |
| | | AU-A- | 4366789 | 03-05-90 |
| | | CA-A- | 2001359 | 25-04-90 |
| | | CH-A- | 679857 | 30-04-92 |
| | | JP-A- | 2243666 | 27-09-90 |
| EP-A-0292977 | 30-11-88 | US-A- | 4889871 | 26-12-89 |
| | | AU-B- | 611153 | 06-06-91 |
| | | AU-A- | 1668188 | 01-12-88 |
| | | DE-A- | 3864582 | 10-10-91 |
| | | JP-A- | 1038045 | 08-02-89 |